



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

LUCAS GOMES LIMA SAMPAIO SILVA

**A HIPOVITAMINOSE D E O *DIABETES MELLITUS* GESTACIONAL: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso em forma de
artigo científico elaborado como requisito ao
curso de Biomedicina, sob a orientação da
Prof^a. Dr^a. Ana Claudia Souza.

BRASÍLIA

2017

A hipovitaminose D e o *diabetes mellitus* gestacional: uma revisão sistemática da literatura

Lucas Gomes Lima Sampaio Silva¹

Ana Cláudia de Souza²

Resumo

A vitamina D é um hormônio muito importante que atua na homeostase do cálcio e dos ossos. Sua principal fonte endógena vem através da radiação ultravioleta na pele. O *diabetes mellitus* gestacional (DMG) é a intolerância aos carboidratos temporária diagnosticada pela primeira vez durante a gestação e muitas vezes representa o aparecimento do DM tipo 2, com risco de seu desenvolvimento após a gestação. O objetivo do trabalho é investigar a possível influência da hipovitaminose D no *diabetes mellitus* gestacional. O trabalho consiste em uma revisão sistemática da literatura, utilizando como bases de dados: BVS, PubMed, NCBI, CENTRAL, Google Acadêmico e livros, entre os anos de 2003 a 2017. Esta revisão indica que exista uma associação entre a hipovitaminose D e o diabetes gestacional. Estudos mostram que a suplementação dessa vitamina pode melhorar o prognóstico das pacientes com diabetes gestacional.

Palavras chave: deficiência de vitamina D, colecalciferol, calcidiol, calcitriol, DMG.

The hypovitaminosis D and the gestational *diabetes mellitus*: a systematic review of the literature

Abstract

Vitamin D is a very important hormone which acts on calcium and bone homeostasis. Its main endogenous source comes through ultraviolet radiation in the skin. Gestational diabetes mellitus is a temporary carbohydrate intolerance diagnosed firstly during the pregnancy and often represents the onset of DM2, risking development after pregnancy. The objective of this study is to investigate the possible influence of hypovitaminosis D on gestational diabetes mellitus. The study consists in a systematic review of the literature, using as databases: VHL, PubMed, NCBI, CENTRAL, Google Academic and books, between the years of 2003 to 2017. This review indicates that there is an association between hypovitaminosis D and gestational diabetes. Studies show that supplementation of this vitamin may improve the prognosis of patients with gestational diabetes.

Keywords: deficiency of vitamin D, cholecalciferol, calcidiol, calcitriol, GDM.

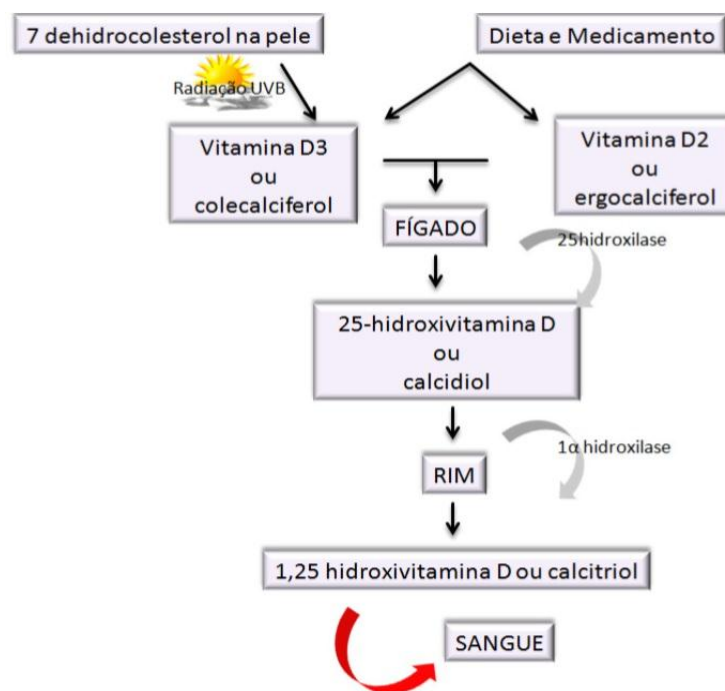
¹Graduando do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB. lucasgomeslima3@gmail.com

²Odontóloga. Doutora em Patologia Molecular pela Universidade de Brasília, UnB. Professora de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília. ana.anitapatos@gmail.com

1. INTRODUÇÃO:

A vitamina D é um hormônio esteroide atuante na homeostase do cálcio e no metabolismo ósseo. Sua maior e principal fonte endógena, nos seres humanos, vem através da irradiação de raios ultravioleta (UVB) na pele. Esses raios transformam o 7-deidrocolesterol em vitamina D3 (colecalfiferol) (ADAMS; HEWISON, 2010). Após conversão na pele, o colecalfiferol entra na corrente sanguínea, se encaminha para o fígado e lá sofre uma hidroxilação, gerando a 25-(OH)D (calcidiol), um metabólito abundante e estável da vitamina D, que é usado para dosagem desse hormônio no organismo, por ser o seu melhor indicador (BIKLE, 2009). Em seguida, o calcidiol circulante chega aos rins, onde sofre outra hidroxilação e torna-se 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol), que é a forma ativa da vitamina D, a qual age por meio da ligação em seu receptor nuclear nas células (OYEDELE; ADEYEMI, 2011). A figura 1 abaixo demonstra em forma de esquema como é o metabolismo da vitamina D.

Figura 1: Metabolismo da vitamina D.



Fonte: SCHUCH, 2011.

A vitamina D e seus precursores vêm sendo alvo de muitos estudos nos últimos anos, no que diz respeito a função desse hormônio no metabolismo do cálcio e da formação óssea, e também sua relação com o sistema imune e o metabolismo da glicose (MARQUES et al., 2010).

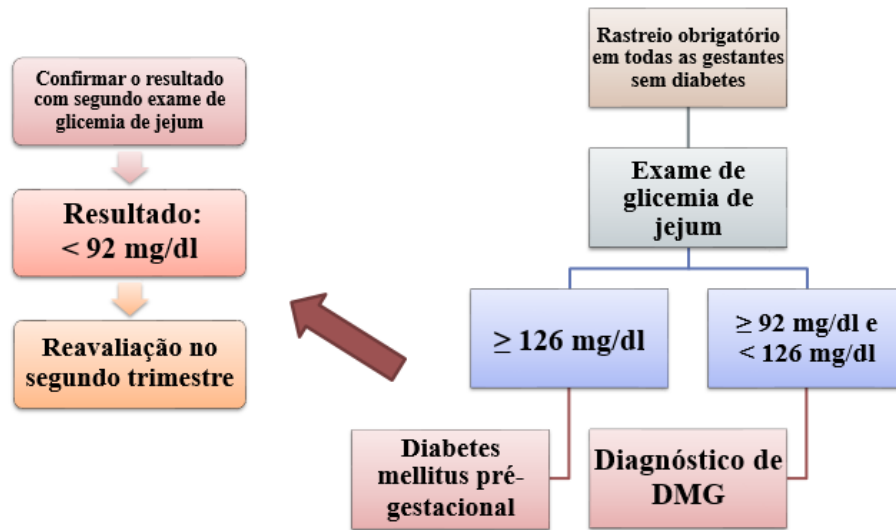
Relação essa que não é inesperada, já que o receptor da vitamina D (VDR) é expresso em uma grande variedade de tecidos do corpo como: cérebro, coração, pele, vísceras, intestino, gônadas, próstata, glândulas mamárias e células imunes, assim como ossos, rins, paratireoide e pâncreas (JONES; TWOMEY, 2008). O VDR é similar aos receptores esteroides e hormônios tireoidianos, e está presente na maioria das células do organismo. Nos tecidos-alvo esse hormônio apresenta diversos efeitos, como o aumento da absorção de cálcio e fosfato e colabora na regulação dessas substâncias por *feedback* (HALL; GUYTON, 2011).

O *diabetes mellitus* (DM) é uma síndrome metabólica caracterizada pela hiperglicemia, é uma patologia que vem aumentando mundialmente a sua prevalência ao longo dos anos (PINHO et al., 2015). Existem três tipos gerais de DM: o tipo I, onde não há secreção de insulina pelas células β do pâncreas, principalmente por uma destruição autoimune dessas células, o tipo II, ocasionado pela redução da sensibilidade dos tecidos à insulina (resistência insulínica), por causa das grandes concentrações desse hormônio, e o diabetes gestacional, que possui fisiopatologia semelhante ao DM2 (SILVA JR et al., 2016; HALL; GUYTON, 2011).

O *diabetes mellitus* gestacional (DMG) é a intolerância aos carboidratos temporária diagnosticada pela primeira vez durante a gestação, podendo persistir ou não após o parto. É a síndrome metabólica mais comum na gestação possuindo prevalência entre 3% e 25% das gestações, dependendo da população estudada e do critério diagnóstico utilizado. Muitas vezes representa o aparecimento do DM2 durante a gravidez e o risco de seu desenvolvimento após a gestação é elevado. A incidência de DMG vem aumentando em paralelo com o aumento da do tipo 2 (URRUTIA-PEREIRA; SOLÉ, 2015).

A busca da DMG deve ser feita, obrigatoriamente, em todas as gestantes sem diagnóstico prévio de diabetes. Na primeira consulta pré-natal já deve-se solicitar o exame de glicemia de jejum, como mostrado na figura 2 abaixo.

Figura 2: Fluxograma de rastreio da DMG.



Fonte: Adaptado de SBD, 2014-2015.

Entre a 24ª e 28ª semana de gestação deve-se realizar o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) sendo as pacientes classificadas com DMG demonstrado na tabela 1 a seguir. No entanto esses valores podem ser divergentes de acordo com o critério de avaliação utilizado (SBD, 2014-2015).

Tabela 1: Diagnóstico de DMG por TOTG (ingestão de 75g de glicose).

	OMS (2013)**	NIH (2012)*	IADPSG (2010)**; ADA (2011); SBD (2011)
Jejum	92-125 mg/dl	95 mg/dl	92 mg/dl
1 hora	180 mg/dl	180 mg/dl	180 mg/dl
2 horas	153-199 mg/dl	155 mg/dl	153 mg/dl

* Dois valores alterados confirmam o diagnóstico.

** Um valor alterado já confirma o diagnóstico.

NIH: National Institute of Health/USA; IADPSG: International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups; ADA: American Diabetes Association; SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes.

Fonte: Adaptado de SBD, 2014-2015.

Em muitos países, a deficiência de vitamina D (DVD) ou hipovitaminose D é apontada como um problema grave de saúde pública, e as gestantes têm sido classificadas como um grupo

de alto risco para essa deficiência (URRUTIA-PEREIRA; SOLÉ, 2015). Não existe ainda um consenso quanto ao valor para a definição de uma “suficiência” da vitamina D, os valores discutidos na literatura médica são baseados em estudos populacionais (MAEDA et al., 2014). Dessa maneira foram classificadas as concentrações séricas de vitamina D como mostradas no quadro 1 abaixo:

Quadro 1: Classificação das concentrações de 25(OH)D.

	Concentração Sérica de 25(OH)D
Deficiência	< 20 ng/ml (< 50 nmol/L)
Insuficiência	20-29 ng/ml (50-74 nmol/L)
Suficiência	30-100 ng/ml (75-250 nmol/L)

Fonte: Adaptado de MAEDA et al., 2014.

A estimativa é que essa deficiência já acometa mais de um bilhão de indivíduos em todo o mundo (RUIZ et al., 2014). As causas da deficiência de vitamina D, na maioria dos casos, estão associadas principalmente a uma baixa exposição ao sol e uma dieta pobre dessa vitamina (MAEDA et al., 2014). A prevalência de DVD em gestantes oscila entre 20-40%, trazendo muitos efeitos adversos para a saúde da mãe e do feto, como problemas esqueléticos, doenças autoimunes, diabetes e doenças cardiovasculares (URRUTIA-PEREIRA; SOLÉ, 2015).

Muitos estudos observacionais e revisões sistemáticas sobre a relação entre deficiência de vitamina D e o diabetes gestacional (DMG) foram feitas, uma delas, a revisão de Lu et al. (2016), mostrou em suas conclusões que, analisando 20 estudos observacionais e feito uma meta-análise, a hipovitaminose D em gestantes pode ter um importante papel no surgimento da DMG, principalmente em países desenvolvidos e, curiosamente, ensolarados, entretanto ainda é preciso muitas pesquisas nesse sentido para se chegar a um esclarecimento da real relação entre a DMG e a deficiência de vitamina D.

Portanto, é importante que se estude sobre a deficiência de vitamina D e suas correlações com outras patologias, visto que nos dias atuais essa insuficiência/deficiência é considerada um grande problema de saúde pública, não só no Brasil como em todo o mundo (SCHUCH; GARCIA; MARTINI, 2009). De acordo com as estatísticas, mais de um bilhão de indivíduos possuem deficiência da vitamina D e cerca de 422 milhões de pessoas em todo o mundo, segundo a OMS, apresentavam *diabetes mellitus* no ano de 2014, gerando assim gastos de bilhões relacionados a essa patologia (RUIZ et al., 2014; WHO, 2016). Além disso, esses dois

quadros trazem inúmeras consequências para gestantes e recém-nascidos, como: mortalidade materna e perinatal, abortamento, macrossomia, tocotraumatismo, hipoglicemia e hipocalcemia neonatal, icterícia, infecções e malformações congênitas, além de predispor o bebê à obesidade, síndrome metabólica, doença cardiovascular e alguns tipos de câncer na vida adulta. Logo, pesquisas nessa área serão importantes para a prevenção, melhora do prognóstico e o possível tratamento das diversas complicações que a hipovitaminose D pode causar (SILVA JR et al., 2016).

Nesse contexto, o objetivo do trabalho é investigar a possível influência da hipovitaminose D no *diabetes mellitus* gestacional, por meio de uma revisão sistemática da literatura.

2. METODOLOGIA

2.1 Tipo de Estudo

O presente estudo refere-se a uma revisão bibliográfica do tipo sistemática ou integrativa. Trata-se de um modelo de revisão na qual, como outros tipos de estudo de revisão, utiliza-se a literatura como fonte de dados a respeito de determinado tema. Esse tipo de pesquisa proporciona um resumo das evidências relacionadas ao tema, mediante a aplicação de técnicas de busca, apreciação crítica e síntese da informação selecionada (SAMPAIO; MANCINI, 2007).

2.2 Pergunta norteadora da revisão

“A hipovitaminose D pode ser um fator etiológico do diabetes gestacional?”

2.3 Estratégia de coleta de dados

Para a seleção dos artigos da revisão sistemática foram utilizadas as seguintes bases de dados: BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), PubMed (Public Medline), NCBI (National Center for Biotechnology Information), CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) e Google Acadêmico, bem como foram dispostos artigos de outras revisões sistemáticas anteriores, por possuírem relevância para o desenvolvimento do trabalho. Foram considerados artigos publicados nos últimos 10 anos, entre dezembro de 2007 e abril de 2017, nos idiomas: português e inglês. As palavras e expressões chave utilizadas foram: vitamin D **or** cholecalciferol **and** deficiency **and** gestational diabetes **or** diabetes mellitus pregnancy **and** relationship.

Nas bases de dados BVS e Google Acadêmico os termos foram utilizados, tanto em português, quanto em inglês.

2.4 Critérios de elegibilidade e exclusão

Os critérios de elegibilidade que foram utilizados para selecionar os artigos compostos na revisão estão descritos a seguir:

- Artigos pertencentes as bases de dados BVS, PubMed, NCBI, CENTRAL e Google acadêmico, publicados nos últimos 10 anos, entre dezembro de 2007 e março de 2017, nos idiomas: português e inglês;
- Artigos adicionais obtidos a partir das referências encontradas em outros artigos de revisão já existentes.
- Trabalhos referentes a relação entre vitamina D e diabetes gestacional;
- Pesquisas desenvolvidas em seres humanos;
- Estudos clínicos descritivos, experimentais e observacionais.

Não fizeram parte da revisão os trabalhos que:

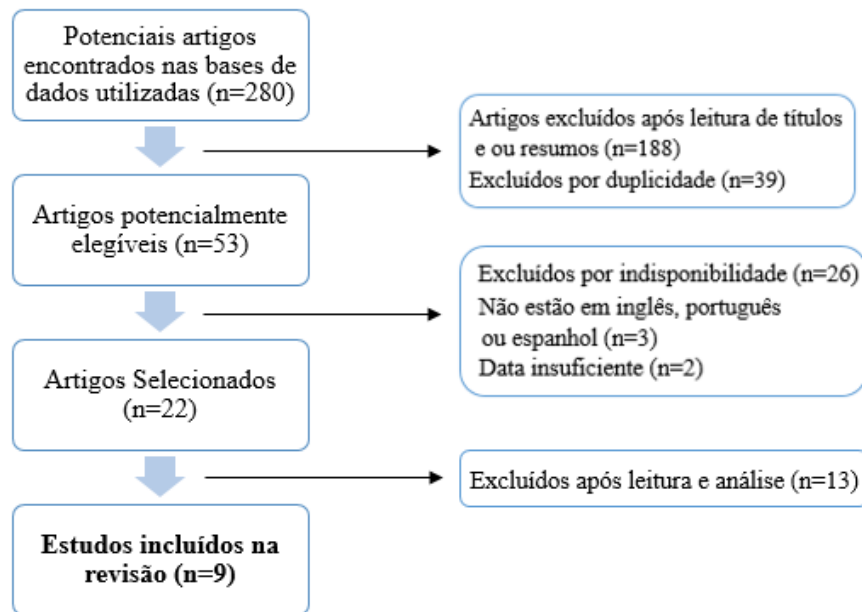
- Não preencheram algum dos critérios de elegibilidade citados;
- Trabalhos relacionados a diabetes tipo 1 e ou outras vitaminas.

3. RESULTADOS

3.1 Seleção de artigos

Foram selecionados, inicialmente, um total de 280 potenciais artigos, onde 188 foram excluídos após a leitura dos determinados títulos e resumos, e 39 eram duplicatas de outros artigos. Desses, 53 artigos foram eleitos, sendo 26 excluídos por indisponibilidade durante a pesquisa eletrônica, 3 não estavam nos idiomas previamente determinados (inglês, português e ou espanhol) e outros 2 não possuíam data suficiente. 22 artigos foram então selecionados, e aplicando-se os critérios de elegibilidade e avaliando-os, 9 estudos foram incluídos na revisão sistemática (Figura 3).

Figura 3: Fluxograma da pesquisa literária e seleção de artigos.



3.2 Descrição dos estudos

A revisão é composta por nove estudos observacionais, publicados entre 2011 e 2017, que representam um total de 3347 participantes, onde 913 (27%) foram diagnosticadas com diabetes gestacional (DMG). As pesquisas ocorreram em diferentes continentes, sendo cinco realizados na América do Norte, três na Europa e um na Ásia. Quanto ao tipo de estudo realizado, 7 foram caso-controle, um foi estudo de coorte prospectivo e um estudo transversal. Os critérios utilizados para o diagnóstico de DMG foram segundo os padrões da “American diabetes association” (n=2), “National Diabetes Data Group” (n=3), Organização mundial da saúde (n=2) e “International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups” (n=2). Para a dosagem sérica de 25(OH)D (caldiol) das respectivas pacientes foram utilizadas cinco técnicas diferentes, sendo elas: ELISA, eletroquimioluminescência (ECLIA), cromatografia líquida-espectrometria de massa (LC-MS), quimioluminescência (CLIA) e Imunoensaio enzimático - Kit 25-Hydroxy Vitamin D^S EIA. Um sumário com as características de todos os artigos está demonstrado na tabela 2 a seguir.

Tabela 2: Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Nome, ano	Local	Tipo de estudo	Quantidade de participantes		Métodos de avaliação da vitamina D	Prevalência da deficiência de vitamina D*		Critério de diagnóstico de DMG	Resultado relevante	Características dos indivíduos
			Total (n)	DMG (n)		DMG	GC			
Kumari, 2017	Índia	Caso-controle	275	35	ELISA	94.28%	68.33%	ADA	Sim	a, b, e, f, h, k, l, n, s, t, u, v
Kramer, 2014	Canadá	Coorte	524	142	ECLIA	-	-	NDDG	Não	a, b, c, d, e, l, m, p, u
Pleskacová, 2015	Rep. Tcheca	Caso-controle	76	47	**EIA	95.7%	93.1%	OMS	Não	b
Baker, 2012	EUA	Caso-controle	180	60	LC-MS	8.3%	6.7%	NDDG	Não	a, b, e, h
Arnold, 2015	EUA	Caso-controle	652	135	LC-MS	17%	11%	ADA	Sim	a, b, c, d, e
Makgoba, 2011	Reino Unido	Caso-controle	248	90	LC-MS	20%	22.8%	OMS	Não	a, b, c, d, e, g
Lacroix, 2014	Canadá	Caso-controle	655	54	LC-MS	37%	25.8%	IADPSG	Sim	a, c, d, e, g, o, p, q, r
Parlea, 2012	Canadá	Caso-controle	335	116	CLIA	-	-	NDDG	Sim	h, i
Zuhur, 2013	Turquia	Transversal	402	234	ECLIA	19.2%	20.2%	IADPSG	Sim	a, b, d, g

Técnica utilizada: ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay, ECLIA: Electrochemiluminescence immunoassay, LC-MS: Liquid chromatography–mass spectrometry, CLIA: Chemiluminescence immunoassay. **Critério de diagnóstico:** ADA: American diabetes association, NDDG: National Diabetes Data Group, OMS: Organização mundial da saúde, IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. **Características:** a: idade; b: IMC; c: etnia; d: histórico familiar de DM; e: estação; f: classe social; g: histórico de DMG; h: idade gestacional; i: peso da mãe; j: perfil lipídico; k: educação; l: fumante; m: atividade física; n: dieta; o: vitamina D na dieta; p: PTH; q: paridade; r: medida da cintura; s: região geográfica; t: exposição ao sol; u: suplemento; v: religião. *Prevalência da deficiência de vitamina D nas participantes com DMG e nas participantes sem DMG (GC). **EIA: Enzyme Immunoassay - Kit 25-Hydroxy Vitamin D^s

4. DISCUSSÃO:

Sabe-se que a vitamina D é o fator necessário para o desenvolvimento e manutenção da homeostase normal do cálcio, fósforo e do tecido ósseo, juntamente com o paratormônio e a calcitonina., e que sua deficiência é um fenômeno mundial incluído entre as principais epidemias que afligem a humanidade. 90% de sua produção depende basicamente da exposição solar e produção cutânea, uma vez que suas fontes dietéticas são escassas, representadas por alguns vegetais e produtos de origem animal. Seu envolvimento em diversos processos celulares como na diferenciação e proliferação celular, secreção de hormônios, sistema imune e diversas doenças crônicas não transmissíveis, como *diabetes mellitus*, tornam sua carência extremamente relevante (BASILE, 2014).

Esta revisão sistemática indica que existe uma relação entre a hipovitaminose D e o diabetes gestacional, contudo, ainda não se sabe ao certo como esta relação ocorre. Analisando os artigos de Kumari et al. (2017), Arnold et al. (2015), Lacroix et al. (2014), Parlea et al. (2012), Zuhur et al. (2013) e alguns outros extras, como o trabalho de Schuch, Garcia e Martini (2009), essa possível associação é aceitável e plausível. A principal hipótese para essa relação se sustenta no fato de a forma ativa da vitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) ou calcitriol ter a capacidade de regular o nível de glicose circulante ao se ligar ao receptor de vitamina D da célula pancreática modulando a secreção de insulina, uma vez que essas células possuem receptores de vitamina D (VDR). O calcitriol promove também sensibilidade à insulina ao estimular a expressão de seus receptores aprimorando a resposta insulínica para o transporte de glicose. Ademais, a vitamina D regula o equilíbrio entre o cálcio extra e intracelular, que pode estar relacionado com a resposta insulínica visto que a produção de insulina é um processo cálcio-dependente.

Zhang et al. (2015) e Lu et al. (2016) em suas respectivas meta-análises sobre a deficiência de vitamina D aumentando o risco de DMG, concluíram a partir da análise de estudos observacionais independentes, que a hipovitaminose D aumenta consideravelmente o risco de DMG, mas que ainda é preciso muitas pesquisas nesse ramo para saber ao certo como o mecanismo da vitamina D atua na manifestação da DMG.

Antes de tudo, é importante relatar alguns vieses que podem influenciar diretamente no resultado e na conclusão desta revisão. Analisando todos os estudos observacionais utilizados, chega-se à conclusão que alguns fatores importantes, como: o tipo de estudo, o critério de seleção das participantes, critério de diagnóstico, metodologia utilizada para dosagem das

amostras, o país do estudo e as características pessoais das gestantes têm grande influência na interpretação final.

Os trabalhos de Kumari et al. (2017), Pleskacová et al. (2015), Baker et al. (2012), Arnold et al. (2015), Makgoba et al. (2011), Lacroix et al. (2014) e Parlea et al. (2012), foram do tipo caso-controle, o qual é um estudo epidemiológico analítico muito utilizado na investigação da etiologia de doenças, onde os participantes com a patologia são os casos e, para fazer-se comparação, indivíduos sem essa mesma doença são os controles. Esse tipo de estudo epidemiológico parte do efeito (doença) para a investigação da causa (exposição) e, por isso, podem ter erros sistemáticos, como viés de seleção e de memória, podendo ser evitados com uma condução criteriosa do estudo (LIMA-COSTA; BARRETO, 2003). Já Kramer et al. (2014), utilizou em sua pesquisa o estudo de coorte prospectivo que, assim como caso-controle, é um estudo epidemiológico do tipo analítico, onde os participantes são classificados em expostos e não expostos a uma determinada patologia. Esse tipo de análise não possui viés de seleção ou memória, o que mostra um resultado mais confiável, e por isso é considerado o estudo de maior grau de evidência científica, todavia é um tipo de estudo com alto custo e sua principal limitação é a perda de participantes ao longo de toda a pesquisa. (LIMA-COSTA; BARRETO, 2003).

Zuhur et al. (2013), em seu trabalho aplica o estudo epidemiológico transversal, que nada mais é que um tipo de análise que observa e descreve a situação de uma população em um determinado momento, identificando as conclusões existentes, elencando fatores que podem ou não estar associados a essas conclusões em diferentes graus de associação. Vantagens desse tipo de estudo são: seu baixo custo e a fácil execução, já as desvantagens são oriundas das restrições das análises inferidas (ARAGÃO, 2011).

A respeito dos parâmetros de diagnóstico da DMG, os artigos utilizaram diferentes critérios para essa avaliação, todavia nenhum deles mencionou a razão pela qual utilizou o padrão escolhido. Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2014-2015) e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (2008) os critérios de diagnóstico da DMG são controversos pela falta de um consenso na formação de um padrão para o rastreamento dessa síndrome.

Pleskacová et al. (2015) e Makgoba et al. (2011), utilizaram os critérios da OMS em seus respectivos artigos, que diz que o diagnóstico se dá pelo teste de TOTG com ingestão de 75g de glicose, além disso um valor alterado já confirma o diagnóstico. O critério da IADPSG foi empregado nos estudos de Lacroix et al. (2014) e Zuhur et al. (2013), onde o diagnóstico é

feito, também pelo TOTG com ingestão de 75g. Para NDDG, o diagnóstico é obtido em duas fases através do teste de TOTG com ingestão de 50g de glicose (fase 1) e depois 100g (fase 2). Se a paciente apresentar, após 1h, resultado ≥ 140 mg/dl na fase 1 é realizado então a fase 2, esse critério foi utilizado nos trabalhos de Kramer et al. (2014), Baker et al. (2012) e Parlea et al. (2012). Os critérios da ADA, aplicado nos artigos de Kumari et al. (2017) e Arnold et al. (2015), podem seguir a estratégia tanto da IADPSG, quanto da NDDG (SBD, 2014-2015; ADA, 2014; BERGGREN et al., 2011). (Tabela 3)

Tabela 3: Relação dos diferentes critérios de diagnóstico.

Artigo, ano	Critério de diagnóstico	Qnt. de glicose (mg/dl)
Pleskacová, 2015	OMS	Jejum: 92-125 mg/dl
Makgoba, 2011		1 Hora: 180 mg/dl 2 Horas: 153-199 mg/dl
Lacroix, 2014	IADPSG	Jejum: 92 mg/dl
Zuhur, 2013		1 Hora: 180 mg/dl 2 Horas: 153 mg/dl
Kramer, 2014	NDDG	Fase 2:
Baker, 2012		Jejum: 105 mg/dl
Parlea, 2012		1 Hora: 190 mg/dl 2 Horas: 165 mg/dl
		3 Horas: 145 mg/dl
Kumari, 2017	ADA	Mesmo da IADPSG e NDDG
Arnold, 2015		

Fonte: Adaptado de SBD, 2014-2015; ADA, 2014; BERGGREN et al., 2011.

Para fazer-se a avaliação sérica de 25(OH)D das 3347 participantes totais dos estudos observacionais, foram utilizadas 5 técnicas de diferentes metodologias. O procedimento mais usado foi a LC-MS (Cromatografia líquida e espectrometria de massa), presente nos trabalhos de Baker et al. (2012), Arnold et al. (2015), Makgoba et al. (2011), Lacroix et al. (2014). A cromatografia líquida (LC) é utilizada para reduzir a complexidade, purificar e complementar a separação de proteínas na eletroforese, e para identificar esses analitos faz-se necessário a espectrometria de massa (MS) (BARBOSA et al., 2012).

Parlea et al. (2012) utilizou a técnica de quimioluminescência (CLIA), a qual tem como princípio a emissão de luz produzida em algumas reações químicas de oxidação. Essa difusão de raios luminosos pode ser medida utilizando-se luminômetros com tubos fotomultiplicadores, diodo de silicone em estado sólido ou filme fotográfico. Reações de oxidação do luminol e do isoluminol, são as reações mais utilizadas no CLIA. Essa técnica é altamente sensível e o nível de detecção é da ordem de atomol ou zeptomol. Por outro lado, Kramer et al. (2014) e Zuhur et

al. (2013), utilizaram para a avaliação do calcidiol a técnica de eletroquimioluminescência (ECLIA). Essa estratégia utiliza-se de reações de transferência de um elétron na superfície de um eletrodo gerando um composto excitado o qual emite um fóton de luz. Ocorre então uma reação de oxidação-redução em ciclo. O ECLIA tem grande aplicação na análise de DNA e em imunoenaios. Essa metodologia também é bastante utilizada para a dosagem de hormônios, como a vitamina D, marcadores tumorais, anticorpos, entre outros (BENDER; MÜHLEN, 2008).

Kumari et al. (2017) realizou o ensaio enzimático ELISA, procedimento bastante comum e amplamente utilizado em imunodiagnóstico, que tem como princípio a utilização de anticorpos monoclonais para detecção de antígenos específicos no soro humano (ELISA direto ou sanduíche). Por ser um procedimento bastante sensível uma de suas vantagens é a capacidade de detecção de partículas em pouquíssimas quantidades, contudo sua maior desvantagem é o número de resultados falsos positivos por causa de falhas no procedimento. O método usado por Pleskacová et al. (2015), imunoenensaio enzimático (EIA), possui o mesmo princípio e as mesmas vantagens e desvantagens do ELISA (GAN; PATEL, 2013).

A técnica de LC-MS é considerada o método de referência, pois é mais sensível e específico que as demais técnicas e tem uma praticidade maior, além disso, com relação a vitamina D, esse procedimento é capaz de diferenciar a vitamina D₂ da D₃, algo que poucos métodos de diagnóstico conseguem com alta precisão e, portanto, os trabalhos que utilizaram essa técnica possuem resultados mais confiáveis pela qualidade do procedimento (ENKO et al., 2015).

As características dos subgrupos têm grande influência nos resultados dos estudos, por exemplo o país da pesquisa, a sua qualidade de vida das participantes, entre outros. Nos trabalhos de Kumari et al. (2017) e Kramer et al. (2014), observa-se que foram realizados em países totalmente diferentes, sendo um na Índia e outro no Canadá, além das diversidades econômicas entre eles, a cultura também é um fator significativo, países como a Índia têm uma população consideravelmente vegetariana segundo Mishra (2009), o que influencia diretamente na dieta das participantes e por essa razão na análise de Kumari 76% de todas as gestantes da pesquisa são vegetarianas e coincidentemente 77% delas têm deficiência de vitamina D.

Não só a dieta pode influenciar no resultado das amostras como também o tempo de exposição solar e a estação em que elas foram coletadas. Fato esse que pode ser observado nos estudos, onde as dosagens de vitamina D são sempre maiores no verão e em países ensolarados. Logo, uma análise importante a ser feita é a questão da deficiência da vitamina D não ser um

fator causal da DMG, tendo ocorrido de forma concomitante a doença, e sendo derivada, portanto, de fatores como deficiência nutricional ou solar.

Outras características de subgrupos marcantes nos estudos são a idade, IMC, histórico familiar de *diabetes mellitus* ou DMG, perfil lipídico, se fuma, a medida da cintura, uma vez que todos esses são considerados fatores de risco para o surgimento de DMG, como mostrado no Quadro 2 abaixo. Sendo assim, na análise e associação do desenvolvimento da DMG com a hipovitaminose D, estes outros fatores devem ser descartados, para que não ocorra viés nesta associação.

Quadro 2: Fatores de risco para diabetes gestacional.

Idade maior ou igual a 35 anos;
Sobrepeso, obesidade ou ganho excessivo de peso na atual gravidez;
Deposição central excessiva de gordura corporal;
Histórico familiar de diabetes em parentes de 1º grau;
Crescimento fetal excessivo, polidrâmnio, hipertensão ou pré-eclâmpsia na atual gravidez;
Antecedentes obstétricos de abortamentos de repetição, malformações, morte fetal ou neonatal, macrosomia ou DMG;
Síndrome de ovários policísticos;
Altura menor que 1,5 m.

Fonte: Adaptado de SBD, 2014-2015.

A maioria dos artigos utilizou várias dessas classificações de subgrupos, e demonstrou relações destes fatores com o desenvolvimento de diabetes gestacional, legitimando assim a relação da hipovitaminose D com a doença, exceto o trabalho de Pleskacová et al. (2015), cuja única característica definida foi o IMC, o que pode ter influenciado no resultado não relevante da pesquisa.

Um fato relevante encontrado durante a análise dos artigos é que foram detectadas gestantes que possuem DMG, porém têm quantidade normal de vitamina D. Conforme Menicatti e Fregonesi (2006), a etiologia específica do diabetes gestacional, assim como dos outros tipos de diabetes, é desconhecida, e por isso várias hipóteses foram propostas a respeito da origem da DMG. Durante a gravidez muitos hormônios, como progesterona e estradiol, são produzidos pela placenta, podendo interferir na via insulínica. Predisposição genética à DM2 também pode ser considerado um fator etiológico da DMG. A obesidade é um dos maiores fatores que influenciam no desenvolvimento de diabetes. Segundo Suplicy e Fiorin (2012) a

maior parte dos pacientes com DM2 são obesos, sendo assim, pode se considerar a obesidade um dos fatores causadores dessa síndrome, mas os mecanismos que as relacionam ainda não são bem esclarecidos.

Quanto a prevalência de deficiência de vitamina D, Kumari et al. (2017) e Pleskacová et al. (2015) apresentam as maiores porcentagens: 94.28% e 95.7%, respectivamente, ou seja, quase todas as gestantes eram deficientes em vitamina D e possuíam DMG, entretanto para Pleskacová et al. não foi encontrada relação entre esses dois quadros, em razão de a presença da deficiência em gestantes ser grande, independentemente se possui DMG ou não, portanto, os fatores étnicos e culturais devem ser analisados para evitar viés com relação a deficiência de vitamina D. Em contrapartida, no estudo de Arnold et al. (2015) foi encontrada uma menor prevalência de deficiência nas gestantes com DMG, porém em suas considerações finais a relação entre os dois quadros foi encontrada, o que pode ser explicado pelo número amostral da pesquisa e da divisão dos grupos controle.

Dos nove artigos eleitos para essa revisão, quatro (Kramer et al. (2014), Pleskacová et al. (2015), Baker et al. (2012) e Makgoba et al. (2011) não encontraram relação entre hipovitaminose D e DMG, isso pode ter acontecido pelos vieses do tipo de estudo, da metodologia de análise da vitamina D, dos critérios de diagnóstico de DMG, ou porque esses dois fatores realmente não possuem um vínculo direto.

Entrando no aspecto de melhora de prognóstico e terapêutica da DMG a suplementação com vitamina D em pacientes com esse quadro se mostra bastante eficaz, como salienta Asemi, Karamali e Esmailzadeh (2014) em sua pesquisa utilizando suplemento de vitamina D mais cálcio e placebo em um total de 51 gestantes diagnosticadas com DMG. Divididas em dois grupos, aquelas que receberam a suplementação de vitamina D associada ao cálcio tiveram efeitos benéficos sobre o metabolismo da glicose, perfis lipídicos e biomarcadores do estresse oxidativo. Por conseguinte, não se pode ignorar completamente a relação entre a hipovitaminose D e o desenvolvimento de diabetes gestacional, essa correlação é importante para que pacientes grávidas que estejam com deficiência desta vitamina recebam suplementação desde o início da gravidez para evitar problemas futuros com relação ao metabolismo da glicose e, principalmente metabolismo ósseo.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS:

As pesquisas relacionando a vitamina D com diversas patologias tiveram um crescimento nos últimos anos, mostrando que esse hormônio não está associado apenas com o metabolismo ósseo, mas sim com muitos outros processos metabólicos do organismo.

Como dito anteriormente essa revisão indica que exista uma associação entre a hipovitaminose D e o diabetes gestacional. Analisando todos os estudos utilizados neste trabalho, observa-se que a maioria possuiu resultado relevante para a associação proposta. Infelizmente o mecanismo que relaciona as duas situações ainda não está bem descrito, sendo necessário mais estudos e incentivos de pesquisa nessa área, porém não se pode ignorar a conexão entre a DMG e a hipovitaminose D, visto que os dois quadros aparecem comumente juntos e os estudos mostram isso. Além disso, é interessante lembrar que a suplementação de vitamina D vem mostrando resultados positivos em pacientes com DMG.

Respondendo à pergunta norteadora do trabalho, ainda é cedo para dizer que essa vitamina seja um importante causador do diabetes gestacional, porém também não pode ser descartada sua atuação no surgimento dessa patologia.

6. REFERÊNCIAS:

ADA (American Diabetes Association). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, New York, v. 37, n. 1, p. S81-90, jan. 2014.

ADAMS, J. S.; HEWISON, M. Update in Vitamin D. **The journal of clinical endocrinology & metabolism**, Washington DC, v. 95, n. 2, p. 471-478, feb. 2010.

ARAGÃO, J. Introdução aos estudos quantitativos utilizados em pesquisas científicas. **Revista Práxis**, Volta Redonda, n. 6, p. 59-62, ago. 2011.

ARNOLD, D. L. et al. Early Pregnancy Maternal Vitamin D Concentrations and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, Oxford, v. 29, n. 3, p. 200-210, may. 2015.

ASEMI, Z.; KARAMALI, M.; ESMAILLZADEH, A. Effects of calcium–vitamin D co-supplementation on glycaemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: a randomised placebo-controlled trial. **Diabetologia**, Berlin, v. 57, n. 9, p. 1798-1806, sep. 2014.

- BAKER, A. M. et al. First-trimester maternal vitamin D status and risk for gestational diabetes (GDM) a nested case-control study. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, Oxford, v. 28, p. 164-168, jul. 2012.
- BARBOSA, E. B. et al. Proteômica: metodologias e aplicações no estudo de doenças humanas. **Revista de Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 58, n. 3, p. 366-375, maio/jun. 2012.
- BASILE, L.H. Gestante e necessidade da vitamina D. **International Journal of Nutrology**, v.7, n.1, p. 05-13, jan./abr. 2014.
- BENDER, A. L.; MÜHLEN, C. A. Testes Laboratoriais Aplicados à Imunologia Clínica. In: VOLTARELLI, J. C. **Imunologia Clínica na Prática Médica**. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 73-94.
- BERGGREN, E. K. et al. National Diabetes Data Group versus Carpenter-Coustan Criteria to Diagnose Gestational Diabetes. **American Gynecological Society**, New York, v. 205, n. 3, p. 253.e1–253.e7, sep. 2011.
- BIKLE, D. Nonclassic Actions of Vitamin D. **The journal of clinical endocrinology & metabolism**, Washington DC, v. 94, n. 1, p. 26-34, jan. 2009.
- ENKO, D. et al. Method evaluation study of a new generation of vitamin D assays. **Biochemia Medica**, Zagreb, v. 25, n. 2, p. 203-212, jun. 2015.
- GAN, S. D.; PATEL, K. R. Enzyme immunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay. **The Journal of Investigative Dermatology**, New York, v. 133, n. 9, p. 1-3, sep. 2013.
- HALL, J. E.; GUYTON, A. C. Tratado de Fisiologia Médica. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
- JONES, B. J.; TWOMEY, P. J. Issues with vitamin D in routine clinical practice. **Rheumatology**, Oxford, v. 47, p. 1267-1268, jul. 2008.
- KRAMER, C. K. et al. Vitamin D and Parathyroid Hormone Status in Pregnancy: Effect on Insulin Sensitivity, β -cell Function, and Gestational Diabetes Mellitus. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, New York, v. 99, n. 12, p. 4506–4513, dec. 2014.
- KUMARI, A. et al. Hypovitaminosis D in pregnancy and its correlation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus. **International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology**, India, v. 6, n. 3, p. 890-896, mar. 2017.
- LACROIX, M. et al. Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetologica*, Berlin, v. 51, p. 609-616, feb. 2014.
- LIMA-COSTA, M. F.; BARRETO, S. M. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Belo Horizonte, v. 12, n. 4, p. 189-201, out./dez. 2003.

- LU, M. et al. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, Berlin, v. 293, p. 959-966, jan. 2016.
- MAEDA, S. S. et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 58, n. 5, p. 411-433, jun. 2014.
- MAKGOBA, M. et al. First-Trimester Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels and Development of Gestational Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, New York, v. 34, p. 1091-1093, may. 2011.
- MARQUES, C. D. L. et al. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Revista Brasileira de Reumatologia**, Recife, v. 50, n. 1, p. 67-80, nov. 2009.
- MENICATTI, M.; FREGONESI, C. E. P. T. Diabetes Gestacional: Aspectos Fisiopatológicos e Tratamento. **Arquivos de Ciências da Saúde Unipar**, Umuarama, v. 10, n. 2, p. 105-111, maio/ago. 2006.
- MISHRA, A. Head and neck cancer in India – review of practices for prevention policy. **Oral Diseases**, Copenhagen, v. 15, n. 7, p. 454-465, oct. 2009.
- OYEDELE, T.; ADEYEMI, O. M. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in HIV-Infected Adults: What are the Future Research Questions? **Curr HIV/AIDS Rep**, Chicago, v. 9, n. 1, p. 1-4, jan. 2012.
- PARLEA, L. et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. **Diabetic Medicine: A Journal of The British Diabetic Association**, Oxford, v. 29, n. 7, p. e25-32, jul. 2012.
- PLESKAČOVÁ, A. et al. Vitamin D Status in Women with Gestational Diabetes Mellitus during Pregnancy and Postpartum. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1-7, feb. 2015.
- PINHO, L. et al. Hipertensão e dislipidemia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2: uma revisão integrativa. **Revista Norte Mineira de Enfermagem**, Montes Claros, v. 4, n. 1, p. 87-101, 2015.
- RUIZ, F. S. et al. Associação entre deficiência de vitamina D, adiposidade e exposição solar em participantes do sistema de hipertensão arterial e diabetes melito. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 35, n. 2, p. 103-114, jul/dez. 2014.
- SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Carlos, v. 11, n. 1, p. 83-89, jan./fev. 2007.
- SBD (Sociedade Brasileira de Diabetes). **Diabetes mellitus gestacional: diagnóstico, tratamento e acompanhamento pós-gestação**. 2014-2015. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-gestacional/001-Diretrizes-SBD-Diabetes-Gestacional-pg192.pdf>>. Acesso em: 22 de abril de 2017.

SBEM (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia). Diabetes Mellitus Gestacional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 54, n. 6, p. 477-480, 2008.

SCHUCH, N. J. Relação entre a concentração sérica da vitamina D, polimorfismos no gene VDR e síndrome metabólica em indivíduos adultos. 2011. 109 f. Tese (Doutorado em Ciências). Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo.

SCHUCH, N. J.; GARCIA, V. C.; MARTINI, L. A. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 53, n. 5, p. 625-633, abr. 2009.

SILVA JR, J. R. et al. Diabetes mellitus gestacional: importância da produção de conhecimento. **Revista Brasileira de Saúde Materna e Infantil**, Recife, v. 16, n. 2, p. 89-91, abr./jun. 2016.

SUPLICY, H. L.; FIORIN, D. Diabetes mellitus tipo 2. **Revista Brasileira de Medicina**, Paraná, v. 69, n. 12, p. 32-40, dez. 2012.

URRUTIA-PEREIRA, M.; SOLÉ, D. Deficiência de vitamina D na gravidez e o seu impacto sobre o feto, o recém-nascido e na infância. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 33, n. 1, p. 104-113, fev. 2015.

WHO (World Health Organization). **Global Report on Diabetes**. 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/diabetes/global-report/en/>>. Acesso em: 20 de março de 2017.

ZHANG, M. et al. Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies. **Nutrients**, Basel, v. 7, p. 8366–8375, oct. 2015.

ZUHUR, S. S. et al. The relationship between low maternal serum 25- hydroxyvitamin D levels and gestational diabetes mellitus according to the severity of 25-hydroxyvitamin D deficiency. **Clinics**, v. 68, n. 5, p. 658-664, jan. 2013.